

佐藤 智也 審査結果の要旨

## 論文審査の結果の要旨

佐藤智也氏（毛呂山キャンパス形成外科学）の学位審査員会は2018年12月17日に毛呂山キャンパス本部棟1階大学院会議室で開催された。委員会構成員は、主査：土田哲也（毛呂山キャンパス皮膚科学）、副査：亀井美登里（社会医学）、村上孝（微生物学）、岡秀昭（川越キャンパス総合診療内科学）で、全員が出席した。

まず、本人の研究歴、研究業績、論文の倫理審査、掲載雑誌について検討し、申請資格に問題ないことを確認した。申請論文は、「Factors impairing cell proliferation in the granulation tissue of pressure ulcers: Impact of bacterial burden」として、2018年のWound Repair and Regenerationに掲載されている。

本論文は、褥瘡の肉芽組織形成を阻害する要因を検討するため、手術対象となった患者86名を対象に行った後方視的研究の成果を報告したものである。方法：外科的切除部位の肉芽組織から4mmパンチで打ち抜いた試料について肉芽形成評価と細菌培養を行った。肉芽組織形成の指標には細胞増殖マーカーKi67の染色性（Ki67 index）を用い、一方の細菌培養には血液寒天培地を用い培養し、菌種同定を行った。結果：年齢、BMI、血清学的要因など複数の項目についてKi67 indexとの相関性を検討した結果、細菌数(CFU)がKi67 indexと逆相関することを示した。さらにそれらの菌種を分析し、Corynebacterium属と黄色ブドウ球菌のcolonizationが重要であることを見出した。考察：手術成績との相関については今後の検討課題であるとした上で、申請者はこれら細菌のcolonization loadを適切にコントロールすることが褥瘡治療の鍵を握っていると結論した。

審査委員会においては、下記の質疑応答があった。

1. 糖尿病患者(20%)でCorynebacterium属と黄色ブドウ球菌が選択的にcolonizationする傾向はないのか？ → Colonizationと糖尿病罹患との特別な傾向性は見出せなかった。
2. Corynebacterium属が検出されている例で偽膜（バイオフィーム）を想起させる所見はなかったのか？ → 外見上の兆候はなかった。手術を前提とした試験であるため、外見上明らかに兆候があるものは手術に回せない。
3. 細菌培養の評価について、嫌気性菌の評価は十分行える条件だったか。 → 嫌気性菌の評価は不十分だった可能性がある。嫌気性菌の関与については今後の検討課題である。
4. 抗菌薬投与が細菌培養の結果に与えた影響はどうか？ → 今回対象となった症例では、抗菌薬投与がすでに行われていた症例は除外してある。対象症例においては、抗菌薬投与は術後に行ったので抗菌薬の影響はない。
5. 混合感染例はなかったのか？ → 数例あったが、論文の表では解析の関係上、混合感染としては示していない。
6. Corynebacterium属の菌種の同定はどうだったのか。 → Corynebacterium属の菌種の詳細については検討できていない。

7. コメント：本結果から導かれた *Corynebacterium* 属の詳細について今後さらに追求すると良い。やはり次世代シーケンサによる正確な菌株同定からバイオフィーム形成など肉芽形成を阻害する細菌側因子を追求し、それを標的とした新しい褥瘡治療戦略に期待したい。
8. Ki67 index はどの細胞の増殖を観察しているのか？ → 線維芽細胞を観察しているものと思われる。正確な細胞種までは特定できていない。今後の課題としたい。
9. 論文上では肉芽組織の他に keratinocyte に増殖にも言及しているが、keratinocyte の増殖は治療上のステージが異なるはず。正確には keratinocyte の評価は出来ていないはず？（確認事項） → 生検組織は肉芽から採取しているため、keratinocyte は本試験の評価対象外と考えられる。
10. Ki67 index と実際の肉芽形成速度との関連を示した論文はあるのか？ → 関連を明らかにした論文はみつからなかった。細胞増殖マーカーである Ki67 index の高値と良好な肉芽形成の関係は直接的には証明されていない。
11. 潰瘍部の細菌量と皮弁の生着率には関連があったのか？ → 今回結果は示していないが、細菌量が多い方が生着率が悪い傾向があった。今後、細菌量と手術成績との関係も解析し報告したい。
12. 単なる colonization と創傷治癒を遷延させる critical colonization の境界はどのように考えるか？ → 細菌量が少なくても、菌がいることで細胞増殖に影響を与えていることを考えると、境界は明瞭とはいえない。
13. 細菌が肉芽形成に悪影響を及ぼしている可能性を示唆するデータを基に考えると、現在推奨されていない消毒の意義はどのように考えるのか？ → 消毒についても、皮膚潰瘍の処置の際、すべて悪いということではなく、その意義についてはもう一度考え直す必要がある。
14. コメント：症例解析数としては十分な数で、統計解析手法、解釈も問題ない。

以上、申請者は、研究内容についてよくまとまったプレゼンテーションを行い、質疑応答も的確であった。自分自身でしっかりと行った研究であることは十分に確認できた。本論文は、褥瘡のみならず皮膚潰瘍治療において、細菌制御の重要性を示唆した価値ある論文と評価する。申請者の真摯な態度、優れた学識も合わせて判断し、審査委員会においては、全員一致して、この論文は学位授与に相応しいと判定した。